ÜBER DIE

ANÄMISIERENDE WIRKUNG

DES STAPHYLOCOCCENGIFTES

UND DIE

NEUTRALISATION DES GIFTES DURCH IMMUNSERUM.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

K. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT VON

RICHARD LAUER

AUS

BAMBERG.

ACAD. LUDOVICIANA BIBL.

SCHWEINFURT

BLASIUS' & LAUER'S NACHF., BUCH- UND STEINDRUCKEREI

1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Prof. Dr. Gerhardt.**

Meinem lieben Vater
und dem Andenken meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit und Verehrung gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549803_0116

Einer großen Anzahl von Mikroorganismen kommt die Eigenschaft zu, Gifte zu bilden, welche die roten Blutkörperchen auflösen. Schon Koch machte bei seinen Arbeiten mit Choleravibrionen diese Entdeckung, als er Cholerabazillen auf blutkörperhaltigem Gelatinenährboden züchtete und dabei eine Auflösung der Erythrocyten in der Umgebung der Kolonien beobachtete.

Ehrlich gelang es dann bei seinen Versuchen mit Tetanusbazillen in Bouillonkulturen ein Gift nachzuweisen, das die Erythrocyten auflöste und das die Fähigkeit hatte, nach Einverleibung in den Tierkörper ein spezifisches Gegengift zu erzeugen. Damit war der antigene Charakter dieses Giftes erwiesen und seine Zugehörigkeit zur Gruppe der Toxine festgestellt. Ehrlich nannte dieses Bakterienprodukt Hämolysin, Paltauf gab ihm den Namen Hämotoxin. Durch diese Arbeit Ehrlichs war der Anstoß zur methodischen Erforschung dieses Gebietes gegeben und bald entdeckten auch Kraus und Clairmont bei anderen Mikroorganismen, wie Proteus, Staphylococcen, Vibrionen etc., diese hämotoxische Eigenschaft.

Die Bakteriohämolysine sind den echten Toxinen nahe verwandt. Denn abgesehen von der schon erwähnten Fähigkeit spezifische Gegengifte zu erzeugen, besitzen sie gleich den Toxinen — wie z. B. dem Diphtheriegift und Tetanusgift — zwei Atomgruppen eine haptophore, die das Gift an die Zellen verankert, und eine toxophore, die die Giftwirkung ausübt. Durch diese Eigenschaft unterscheiden sich die Bakteriohämolysine auch von den Serumhämolysinen, die einen komplexen Körper darstellen, zusammengesetzt aus Amboceptor und Complement, deren vereinigte Wirkung erst ein Auflösen der roten Blutkörperchen bedingt. Mit den Toxinen gemeinsam haben die Bakteriohämolysine auch die große Empfindlichkeit gegen äußere Einflüsse, besonders gegen das Erhitzen. Wie Neisser und Wechsberg gezeigt haben, wird das Blutgift der Staphylococcen, das Staphylolysin, schon bei 48° C. in seiner Wirkung geschädigt und bei einer Temperatur von 56° C. innerhalb 20 Minuten vollständig zerstört. Dagegen zeigt das Bakteriohämolysin größere Widerstandsfähigkeit gegen tiefe Temperaturen, die seine Wirksamkeit nur in geringem Grade herabzusetzen

vermögen. Gegen Licht und die meisten chemischen Agentien sind die Bakteriohämolysine wiederum sehr empfindlich, während Protoplasmagifte, wie Chloroform, keine wesentlich schädigende Bedeutung für sie haben.

In Analogie mit den meisten Toxinen besitzen auch die Bakteriohämolysine die Fähigkeit der Toxoidbildung, d. h. unter den oben erwähnten Schädigungen erleidet das Toxinmolekül eine Modifikation, indem die toxophore Gruppe ihre Giftigkeit verliert, die haptophore dagegen intakt bleibt.

Was die Art der Entstehung der Bakteriohämolysine betrifft, so sind sie als Sekretionsprodukte der Bakterienzelle aufzufassen. Daher ist es auch möglich, die Gifte von den Bakterienleibern durch bakteriendichte Filter zu trennen. Eine weitere Eigentümlichkeit der Bakteriohämolysine ist ihre Löslichkeit in Alkohol. Durch wiederholte Alkoholextraktion läßt sich ein wirksames Lipoid gewinnen.

Zahlreich sind die Versuche, die schon in vitro mit Hämolysinen der verschiedensten Bakterienstämme und deren Neutralisation durch spezifische Antihämolysine angestellt worden sind. Eignet sich doch auch kein anderer Versuch so gut, die Wirkung von Toxinen auf lebende Zelten und die Aufhebung oder Abschwächung der Giftwirkung durch Antitoxine in möglichst sinnfälliger Weise zur Anschauung zu bringen. Dagegen ist die Wirkung des Hämotoxins und dessen Bindung durch Antihämotoxin im Tierorganismus noch weniger studiert und die Literatur über solche Tierexperimente sehr spärlich.

Auf Veranlassung von Herrn Dr. Lüdke habe ich mich nun mit der Aufgabe beschäftigt, die Wirkung des Staphylolysins, wie Neisser und Wechsberg das Blutgift der Staphylococcen nannten, im Tierkörper zu beobachten und versucht, Immunsera zu gewinnen, die diese durch das Gift bedingte Hämolyse paralysieren sollten.

Zu meinen Versuchen benutzte ich Kaninchen. Die Tiere wurden vor der Injektion, die intravenös ausgeführt wurde, genau gewogen, die Temperatur gemessen, die roten und weißen Blutkörperchen im Thoma-Zeiß'schen Apparat gezählt und ihre Morphologie im Deckglaspräparat festgestellt, das mit Ehrlichs Triazid gefärbt wurde. Sodann wurden 6 H, 24 H, 48 H, nach der Injektion und von da ab gewöhnlich jeden 2. Tag die erwähnten Untersuchungen wiederholt.

Die Experimente lassen sich in 3 Gruppen einteilen.

Die I. Gruppe umfaßt die Versuche der Immunisierung mit Bouillonkulturen von Staphylococcus aureus und der Anwendung des so gewonnenen Serums.

Die II. Gruppe schließt die Versuche der Immunisierung mit dem Filtrat der Bouillonkulturen von Staphylococcus aureus und der Anwendung des auf diese Weise gewonnenen Serums ein.

Die III. Gruppe schließlich bilden die Versuche der Immunisierung mit dem durch wiederholte Alkoholextraktion gewonnenen Lipoid von Staphylococcus aureus und der Anwendung des so gewonnenen Serums.

Zunächst will ich die Immunisierungsversuche aus Gruppe I. besprechen.

Das erste Tier, Kaninchen Nr. 12, bekam am 29. I. 1912 eine Injektion von 1 ccm einer 10tägigen Staphylococcus aureus-Bouillonkultur und verendete nach 48 Stunden. Die hohe Pathogenität dieses Staphylococcen-Stammes für Kaninchen war durch diesen akuten tödlich endenden Verlauf der Infektion erwiesen. Das Tier hatte 300 g abgenommen, die Obduktion ergab keinen pathologischen Befund. Daß dieser Stamm aber auch stark hämolytisch wirkte, zeigte der nächste Versuch mit Kaninchen Nr. 2.

Gewicht: 2650 g
Temperatur: 37,9 °
Hgb.: 55—60 %
Erythrocyten: 5924000
Leukocythen: 8100
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 27 %
Große Lymphocyten: 4 %
Pseudo-Eosinophile: 64 %
Uebergangsformen: 5 %
100 %

Am 6. II. Vormittag 11 Uhr wurde dem Tiere ½ ccm einer 10tägigen Staphylococcus aureus-Bouillon injiziert. Schon nach 6 Stunden war die Zahl der Erythrocyten auf 2712000, der Hämoglobingehalt auf 45—50 % herabgesunken, die Temperatur auf 39,1 ° gestiegen. Gewicht, Leukocyten und Blutbild zeigten keine wesentliche Veränderung. Nach 54 Stunden betrug die Erythrocytenzahl 3364000 und hielt sich bis zum exitus in der Höhe von 3½ — 4 Millionen. Der Hgb.-Gehalt blieb dauernd auf 45—50 % stehen, die Temperatur bewegte sich zwischen 39 ° und 40 °. Am 11. II. fand sich im Blutbild 1 % Normoblasten, es trat plötzlich starke Leukopenie auf — Leukocytensturz auf 3500 — die auch die nächsten Tage bis zum Tode anhielt. Während bisher das Gewicht unverändert geblieben war, machte sich am 12. II., also 6 Tage nach der Injektion, eine Abnahme von 195 g bemerkbar. Am 14. II. betrug das Gewicht 2090 g, in der Nacht zum 15. II. verendete das Tier. Am letzten Tage fanden sich im Blutbild 4 % Normoblasten, in den 3 vorhergehenden Tagen je 1 %.

Die Obduktion ergab in der Leber nekrotische Partien, in den Nieren kleine Staphylococcus-Abszesse.

Auffallend ist bei diesem Versuche der rasche Eintritt der Anämie und die intensive hämotoxische Wirkung. Man muß wohl annehmen, daß die Bouillon bereits einen hohen Gehalt an Hämotoxinen hatte. Die Kultur war 10 Tage alt und nach den Untersuchungen Lubenau's, der für eine größere Zahl von Staphylococcen-Stämmen die zeitliche und quantitative Produktion des Hämotoxins geprüft hat, beginnt die Hämotoxinbildung zwischen dem 3. und 4. Tage und erreicht ihr Optimum ungefähr zwischen dem 9. und 13. Tage.

In Uebereinstimmung mit dieser Tatsache stehen auch die Ergebnisse des nächsten Versuches.

II. Versuch.

Kaninchen Nr. 23.
Gewicht: 2950 g
Temperatur: 39,3°
Hgb.: 65—70 %
Erythrocyten: 4988000
Leukocythen: 6720
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 18 %
Große Lymphocyten: 3 %
Pseudo-Eosinophile: 78 %
Uebergangsformen: 1 %
100 %

Das Tier bekam 2 Injektionen, zunächst am 17. II. 0,5 ccm einer 3tägigen Staphylococcus aureus-Bouillon. Während sich die Temperatur nach 24 Stunden auf 41,2° erhob und sich weiterhin zwischen 40° und 41° bewegte, ferner das Gewicht am 19. II. auf 2600 g zurückgegangen war, um allmählich wieder anzusteigen und am 21. II. 2770 g zu erreichen, stellte sich diesmal in dem Zeitraume von 4 Tagen weder eine Verminderung der Erythrocyten noch des Hgb.-Gehaltes ein. Im Blutbilde fand sich nur einmal, am 19. II., 1 % Normoblasten. Im Gegensatz zu K. 2 machte sich in diesem Falle eine Hyperleukocytose geltend, 12000—14000 Leukocyten.

Am 22. II. wurde dem Tiere 0,75 ccm einer 11tägigen Staphylococcus aureus-Bouillon injiziert.

Bereits nach 6 Stunden war der Hgb.-Gehalt auf 55-60 % herabgegangen, das Gewicht auf 2575 g abgefallen, im Blute waren Normoblasten aufgetreten, 1 %. Die Zahl der roten Blutkörperchen hatte sich noch nicht verringert. Aber am nächsten Tage trat ein Erythrocytensturz auf 3912000 ein und eine Ueberschwemmung des Blutes mit kernhaltigen roten Blutkörperchen. Ich fand im Blutbilde 10 % Normoblasten. Aus diesem hohen Prozentsatze schloß ich, daß eine lebhafte Regeneration von Erythrocyten im Gange sein mußte und in der Tat stellte sich bei der nächsten Zählung heraus, daß sich die roten Blut-

körperchen innerhalb 24 Stunden um rund 2 Millionen vermehrt hatten, die Normoblasten auf 2 % zurückgegangen waren.

Da die Zahl der Erythrocyten, wie die Untersuchung am 25. II. ergab, nicht abgenommen hatte, der Hgb.-Gehalt auf 65 % gestiegen war und eine Hyperleukocytose von 17480 bestand, war die Annahme möglich, daß sich das Tier vielleicht wieder erholt. Bedenklich war nur die von Tag zu Tag fortschreitende Abmagerung und die Vermehrung der Normoblasten im Blutbild auf 4 %.

Am 27. II. Vormittag lag das Tier in Agone. Es wurde rasch gewogen, gemessen und hämatologisch untersucht, verendete aber noch während der Untersuchung. Das Gewicht betrug 2230 g, die Temperatur 36,7 °, der Hgb.-Gehalt 60 %. Die Erythrocyten waren auf 3800000, die Leukocyten auf 3200 zurückgegangen. Im Blutbild fanden sich 4 % Normoblasten und 1 % Megaloblasten.

Die Obduktion ergab in beiden Lungen vereinzelte weiße Knötchen, in denen sich im mikroskopischen Präparate Staphylococcen nachweisen ließen. Sonst kein pathologischer Befund.

Dieser Versuch bietet ein schönes Beispiel einer Blutkrisis, wie sie nach v. Noorden für die perniziöse Anämie charakteristisch ist. Auch die Tatsache, daß mit solchen Blutkrisen eine Ueberschwemmung des Blutes mit Leukocyten verbunden ist, fand sich hier bestätigt. Besonders stark war die Gewichtsabnahme, die das Tier im Verlaufe der Krankheit erlitten hatte und die sich auf 720 g belief.

Da bisher die Tiere zu Grunde gegangen waren, fing ich bei dem nächsten Versuche mit einer kleineren Dosis zu immunisieren an.

III. Versuch.

Kaninchen Nr. 3.
Gewicht: 2900 g
Temperatur: 39,2 °
Hgb.: 60 %
Erythrocyten: 4468000
Leukocyten: 8400
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 34 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo Eosinophile: 63 %
Uebergangsformen: 1 %
100 %

28. II. Vormittag 11½ Uhr: Intravenöse Injektion von 0,3 ccm einer 3tägigen Staphylococcus aureus Bouillon.

Nach 6 Stunden zeigten sich noch keine Veränderungen. Am nächsten Tage hatte das Gewicht um 250 g abgenommen, es stellte sich Hyperleuko-

cytose ein, die bis zum Tode anhielt, das Blutbild enthielt 3 % Normoblasten. Die Abmagerung nahm von Tag zu Tag zu, im Blutbilde fanden sich bis zum 14. III konstant 2—3 % kernhaltige rote Blutkörperchen, am 8. III. sogar 6 %. Die Abnahme des Hgb-Gehaltes um 10 % ging einer Verminderung der Erythrocyten um 3 Tage voraus. Diese machte sich erst am 6. III. bemerkbar und zwar war die Zahl der roten Blutkörperchen an diesem Tage auf 3408000, der Hgb.-Gehalt auf 40 % gesunken, während die Zahl der weißen Blutkörperchen 28000 betrug. Die Erythrocyten stiegen langsam bis zur alten Höhe wieder an, der Hgb.-Gehalt blieb auf 40 % stehen, die Temperatur bewegte sich zwischen 39,2 ° und 40,4 °. Am 15. III. sank die Temperatur auf 37,5 °, die Normoblasten waren aus dem Blutbilde verschwunden, dagegen fanden sich 17 % Uebergangsformen.

Am 18. III. lag das Tier im Sterben.
Gewicht: 1950 g
Temperatur: 34,5 °
Hgb.: 40 %
Erythrocyten: 3248000
Leukocyten: 12200.

Im Blutbilde waren keine pathologischen Zellformen enthalten.

Das Tier wurde getötet und das Blut sofort aus der durchschnittenen Carotis aufgefangen. Die Obduktion ergab zahlreiche weiße Knötchen in beiden Lungen, in der Leber einzelne nekrotische Partien. Nieren, Milz, waren unverändert. In den Knötchen fanden sich Staphylococcen.

Ich hatte nun ein Serum von einem Tier aus Gruppe I gewonnen, welche die Versuche der Immunisierung mit Bouillonkulturen von Staphylococcus aureus enthält. Das Tier hatte zwar nur eine Injektion bekommen. Aber auch eine einmalige Injektion bewirkt, wie bekannt ist, bei Tieren hohe Antikörperwerte.

Bei dem nächsten Immunisierungversuche benutzte ich einen neuen aus dem Blute gezüchteten Staphylococcen-Stamm.

Kaninchen Nr. 25.
Gewicht: 3490 g
Temperatur: 39,6 °
Hgb.: 60 %
Erythrocyten: 4684000
Leukocyten: 7000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 51 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo Eosinophile: 46 %
Uebergangsformen: 1 %
100 %

Das Tier erhielt 4 Injektionen von je 1 ccm Bouillonkultur. Die I. Kultur war 24 Stunden, die II. 5 Tage, die III. 3 Tage und die IV. 1 Tag alt. Aber trotz der 4 Einspritzungen machten sich im Laufe von 3 Wochen keine wesentlichen Veränderungen im Körpergewicht, in der Temperatur, im Hgb.-

Gehalt und in der Zahl und Morphologie der Blutkörperchen bemerkbar. Nur 2 Mal fanden sich im Blutbilde 1 % Normoblasten.

Es bestätigte dieser Versuch wieder die Tatsache von den Beziehungen zwischen hämolytischer Fähigkeit und Pathogenität der Staphylococcen. Der neue Stamm bewirkt keine Hämolyse und war auch nicht stärker pathogen.

Ich immunisierte nun mit dem alten Stamme, von dem 0,3 ccm letal wirkten, weiter und injizierte am 30. III. 0,3 ccm einer 3tägigen Staphylococcus aureus Bouillon.

Am nächsten Tage hatte das Tier schon um 240 g abgenommen, die Temperatur war auf 40,4 ° gestiegen. Das Verhalten der Blutkörperchen und die Zusammensetzung des Blutbildes zeigte keine Veränderung. Nach 48 Stunden stellte sich Hyperleukocytose ein, die bis zum Tode anhielt. Da sich auch in den nächsten Tagen keine Anämie geltend machte, bekam das Tier am 12. IV. nochmals eine Injektion und zwar 0,6 ccm einer 24 stündigen Staphylococcus aureus Bouillon des alten Stammes.

Die Temperatur war 6 Stunden nach der Einspritzung auf 40,9 ° angestiegen, der Hgb.-Gehalt um 10 % herabgegangen, aber eine Verminderung der Erythrocyten trat weder jetzt noch in den folgenden Tagen auf. Normoblasten fanden sich nicht im Blutbilde, aber stets ein auffallend hoher Prozentsatz von Uebergangsformen, 18 %, 12 %, 14 %, 7 %. Das Gewicht nahm von Tag zu Tag ab. Am 17. IV. bemerkte ich, daß die hintere Körperhälfte des Tieres vollkommen gelähmt war. Da der Zustand des Tieres am 18. IV. bedenklich erschien, entnahm ich aus einer Ohrvene Blut und machte dann die gewöhnlichen Untersuchungen. Das Gewicht betrug 3090 g, der Hgb.-Gehalt 45 %, die Zahl der Erythrocyten 4824000, die der Leukocyten 10000. Das Blutbild war im wesentlichen unverändert. Nachmittag 4½ Uhr verendete das Tier. Es wurde wiederum die Carotis durchschnitten und das Blut aufgefangen.

Obduktion: In der Leber einzelne Abszeßknötchen. Lungen, Milz, Nieren nihil.

Daß der alte Stamm, der sich doch als stärker hämolytisch erwiesen hatte, trotz zweimaliger Injektion keine Auflösung der roten Blutkörperchen bewirkte, läßt sich wohl damit ungezwungen erklären, daß durch die 4 Injektionen des neuen Stammes doch Antihämotoxine im Blute des Tieres gebildet worden waren.

Aus Gruppe I besaß ich nun 2 Sera:

Serum von Kaninchen Nr. 3

Serum von Kaninchen Nr. 25.

Ich komme nun zu den Immunisierungsversuchen mit dem Filtrat von Staphylococcus aureus-Bouillonkultur.

Kaninchen Nr. 17.
Gewicht: 2200 g
Temperatur: 39,5 °
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 4976000
Leukocyten: 8500
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 36 %
Große Lymphocyten: 3 %
Pseudo-Eosinophile: 58 %
Uebergangsformen: 3 %
100 %

Die Bouillonkulturen wurden durch das Silberschmidt'sche Filter filtriert und das Filtrat intravenös injiziert.

Das Tier erhielt insgesamt 7 Einspritzungen.

Am 10. II. 1912: Injektion von 0,5 ccm Filtrat einer 14tägigen Staphylococcus aureus Bouillon.

Es machten sich nach 6 und 24 Stunden keinerlei Veränderungen bemerkbar.

Am 12. II. wurde dem Tiere 1 ccm desselben Filtrates injiziert, nachdem das Filtrat 48 Stunden im Eisschrank gestanden war.

Nach 6 Stunden war der Hgb.-Gehalt auf 55 %, nach 24 Stunden auf 45 % zurückgegangen.

Am 13. II. waren auch die Erythrocyten auf 3784000 abgefallen.

Da die Temperatur nicht erhöht war und das Körpergewicht keine Abnahme zeigte, bekam das Tier am 14. II. eine neue Injektion von 0,5 ccm Filtrat einer 18stündigen Staphylococcus aureus Bouillon. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug nach 6 Stunden 4420000, stieg am nächsten Tage etwas an, um nach 48 Stunden wieder auf 3740000 abzusinken. Der Hgb.-Gehalt blieb konstant auf 55 % stehen. Am 18. II. hatte die Zahl der Erythrocyten die alte Höhe annähernd wieder erreicht, der Gewichtsverlust war geringfügig.

Daraufhin wurde dem Tiere am 19. II. 0,5 ccm Filtrat einer 8tägigen Staphylococcus aureus Bouillon injiziert.

Die Temperatur, die bisher normal war, stieg nach 6 Stunden auf 40,0 ° an, die Erythrocyten hatten ungefähr um 600000 abgenommen. Aber schon am nächsten Tage hatten sie die normale Zahl nicht nur nicht erreicht, sondern sogar überschritten und sanken auch an den 2 folgenden Tagen nicht unter die Norm zurück. Der Hgb.-Gehalt betrug dauernd 55 %.

Am 23. II. erhielt das Tier die 5. Injektion und zwar 0,8 ccm Filtrat einer 12tägigen Staphylococcus aureus Bouillon.

Nach 48 Stunden trat eine Anämie ein, indem der Hgb.-Gehalt auf 45 %, die Erythrocyten auf 3760000 herabgingen. Nach weiteren 24 Stunden hatte sich ihre Zahl wieder um 1 Million vermehrt.

Am 27. II. wurde dem Tiere 1 ccm Filtrat einer 2tägigen Staphylococcus aureus Bouillon injiziert.

Nach 24 Stunden betrug die Zahl der Erythrocyten 3588000, der Hgb.-Gehalt 40—45 %. Während der Hgb.-Gehalt auf diesem Prozentsatz stehen blieb, hob sich die Zahl der Erythrocyten in den nächsten Tagen langsam wieder, blieb aber hinter dem Anfangswerte zurück.

Am 5. III. erhielt das Tier als 7. Injektion 1,5 ccm Filtrat einer 24-stündigen Staphylococcus aureus Bouillon.

Schon nach 6 Stunden machte sich eine deutliche Gewichtsabnahme bemerkbar, die nun von Tag zu Tag bis zum Tode fortschritt. Am 6. III. fielen die Erythrocyten auf 3472000 ab, hielten sich mit geringen Schwankungen 10 Tage lang auf dieser Höhe, um am 16. III. noch weiter, auf 2692000, zu sinken. Der Hgb.-Gehalt betrug an diesem Tage 35—40 % und erhob sich auch in den nächsten Tagen nicht mehr über diesen Wert. Die roten Blutkörperchen dagegen stiegen allmählich bis zur alten Höhe wieder an. Am 29. III. lag das Tier im Sterben. Das Gewicht betrug 1570 g, die Zahl der Erythrocyten 4080000. Die letzten Tage war stets eine beträchtliche Poikilocytose vorhanden.

Es wurde auch in diesem Falle die Carotis durchschnitten und das Blut aufgefangen. Die Blutmenge war sehr gering.

Die Obduktion ergab Coccidiosis der Leber und Lunge. Auffallend war in diesem Falle, daß sich im Blutbilde nur einmal Normoblasten fanden und zwar nur 1 % am 11. III. Erhöht war in den letzten Tagen stets die Zahl der Uebergangsformen bis zu 16 %.

Was die Leukocyten betrifft, so machte sich 6 Stunden nach den ersten 4 Injektionen regelmäßig eine Leukopenie geltend, die am nächsten Tage wieder verschwunden war. Im übrigen war durchschnittlich Hyperleukocytose vorhanden.

Es gelingt also auch mit dem Filtrat von Staphylococcus aureus Bouillonkulturen eine Anämie zu erzeugen. Im Gegensatze zu den Versuchen aus Gruppe I wurde bei diesem Verfahren Gewicht, Temperatur und Allgemeinbefinden des Tieres viel weniger ungünstig beeinflußt, so daß die hämolytische Fähigkeit der Staphylococcen hier in den Vordergrund trat. Erst nach der 7. Injektion magerte das Tier allmählich ab. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß sich die roten Blutkörperchen nach jedem Absturz allmählich regenerierten und fast stets wieder den Anfangswert erreichten, ohne daß im Blutbilde ihre Jugendformen auftraten. Es wurde nur einmal, wie schon erwähnt, 1 % Normoblasten gefunden. Was die 6 Stunden nach den ersten 4 Injektionen regelmäßig beobachtete Leukopenie betrifft, so dürfte sie wohl auf die Einwirkung des Leukocidins zurückzuführen sein, eines Sekretionsproduktes der Staphylococcen, das die weißen Blutkörperchen zu schädigen und abzutöten vermag.

Mit den Filtraten wurden auch verschiedene Versuche im Reagenzglas angestellt, die ich hier anfügen will.

I. In vitro löst von dem Filtrat einer 18stündigen Staphylococcus aureus Bouillonkultur 1 ccm einer 5 % Kaninchenblutaufschwemmung weder 0,8 noch 0,5, 0,3, 0,1.

II. Das Filtrat einer 3wöchigen Staphylococcus aureus Bouillonkultur löst in Mengen von 0,5—0,01 Hunde- und Kaninchenblut nicht.

III. Das Filtrat einer 4wöchigen Staphylococcus aureus Bouillonkultur löst in Mengen von 0,5—0,01 weder Hunde- noch Kaninchenblut.

Es erübrigt sich noch den Versuch aus Gruppe III mitzuteilen, der die Injektion eines Kaninchens mit dem alkohollöslichen Lipoid von Staphylococcus aureus bezweckte.

Kaninchen Nr. 18.
Gewicht: 2480 g
Temperatur: 39,3 °
Hgb.: 70 %
Erythrocyten: 4764000
Leukocyten: 8760
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 55 %
Große Lymphocyten: 4 %
Pseudo-Eosinophile: 40 %
Uebergangsformen: 0 %
Normoblasten: 1 %
100 %

Das Tier erhielt insgesamt 6 Injektionen, 5 von Alkoholextrakt des alten Staphylococcen-Stammes, 1 von Alkoholextrakt des neuen Stammes.

I. Injektion am 24. II. 1912: 1 ccm Alkoholextrakt von Staphylococcus aureus des alten Stammes. (Die Aufschwemmung steht 5 Tage bei 37 ° C.)

Es machten sich bei fünfmaliger Untersuchung keinerlei Veränderungen geltend.

In vitro löst das Lipoid in Mengen von 0,5—0,01 weder Hunde- noch Kaninchenblut. (Die Aufschwemmung war 4 Tage lang im Brutschrank gestanden).

II. Injektion am 2. III.: 1 ccm Alkoholextrakt von Staphylococcus aureus des alten Stammes. (Die Aufschwemmung steht 2 Tage im Brutschrank).

Bei der Untersuchung am 3. III. hatte der Hgb.-Gehalt um 20 % abgenommen, die Zahl der Leukocyten war auf 16700 angestiegen, im Blutbilde fanden sich 2 % Normoblasten. Die Zahl der roten Blutkörperchen war unverändert.

Reagenzglasversuch:

Filtrat des Alkoholextraktes	
0,8—0,01 zu 1 ccm einer 5 % Hunde- wie Kaninchenblutaufschwemmung	alles ungelöst

Sediment des Alkoholextraktes

0,8—0,01 zu 1 ccm einer 5 % Hunde- } alles
wie Kaninchenblutaufschwemmung } ungelöst

Mit dem Sediment wurde auch ein Tierversuch angestellt, den ich hier gleich einfügen will.

1 mg des Sedimentes wurde in 4 ccm psychiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und davon dem Tiere, Kaninchen Nr. 38, am 22. III. 1 ccm intravenös injiziert.

Im Verlaufe von 8 Tagen machten sich keinerlei Veränderungen weder in Zahl und Morphologie der Blutkörperchen noch in Hgb.-Gehalt, Temperatur und Gewicht bemerkbar. Auch in vitro löste das Sediment in Mengen von 0,8—0,01 weder Menschen- noch Hundeblut.

III. Injektion am 3. III.: 1,3 ccm Alkoholextrakt von Staphylococcus aureus des alten Stammes.

Die Zahl der Erythrocyten nahm nicht ab, der Hgb.-Gehalt betrug bei den ersten 3 Untersuchungen 50 % und stieg dann um 10 % an, die Hyperleukocytose bestand fort, im Blutbilde fanden sich konstant 2—3 % Normoblasten.

IV. Injektion am 12. III.: 1 ccm Alkoholextrakt von Staphylococcus aurens des neuen Stammes.

Am 4. Tage nach der Injektion war die Zahl der roten Blutkörperchen auf 4352000, der Hgb.-Gehalt auf 45—50 % gesunken. Am 21. III. hatten die Erythrocyten um 2 Millionen zugenommen, der Hgb.-Gehalt um 15 %. Im Blutbilde zeigten sich auch diesmal an 3 Tagen Normoblasten, 1—2 %. Geringe Hyperleukocytose war stets vorhanden. In vitro löst der Alkoholextrakt des neuen Stammes in Mengen von 0,8—0,01 weder Hunde- noch Kaninchenblut.

V. Injektion am 10. IV.: 1 ccm Alkoholextrakt des alten Stammes. (Die Aufschwemmung steht 6 Tage im Eisschrank).

Am 12. IV. fanden sich im Blutbilde 1 % Normoblasten, am 13. IV. machte sich eine geringe Abnahme der Erythrocyten und des Hgb.-Gehaltes bemerkbar, die Hyperleukocytose hielt an.

VI. Injektion am 17. IV.: 1 ccm Alkoholextrakt des alten Stammes. (Der Alkoholextrakt ist 14 Tage alt).

Außer dem Auftreten von Normoblasten im Blutbilde, 2 mal je 1% bei 4 Untersuchungen und einer geringen Hyperleukocytose zeigten sich keinerlei Veränderungen.

Während der ganzen Untersuchungszeit traten keine Temperatursteigerungen auf, das Körpergewicht hielt sich mit geringen Schwankungen auf der normalen Höhe.

Wie dieser Immunisierungsversuch ergeben hat, ist die hämotoxische Wirkung des Alkoholextraktes dieser Staphylococcus-Stämme sehr gering. Sie läßt sich nur an einer mäßigen Abnahme des Hgb.-Gehaltes und an dem Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen nachweisen. Dabei muß noch in Betracht gezogen werden, daß sich schon bei der 1. Untersuchung vor den

Injektionen im Blutbilde 1 % Normoblasten fanden. Eine deutliche Abnahme der Erythrocytenzahl war nicht festzustellen.

Dem Tiere wurde aus einer Ohrvene eine größere Menge Blut entnommen.

Ich komme nun zum II. Teile meiner Arbeit, zur Serumbehandlung der durch das Staphylolysin bedingten Anämie und will zunächst die Versuche aus Gruppe I mitteilen, bei denen das durch Immunisierung mit Staphylococcus aureus Bouillonkulturen gewonnene Serum angewandt wurde.

I. Versuch.

Kaninchen Nr. 33.
Gewicht: 2470 g
Temperatur: 39,1 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 4940000
Leukocyten: 9900
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 22 %
Große Lymphocyten: 5 %
Pseudo-Eosinophile: 64 %
Uebergangsformen: 9 %
100 %

(Das Tier hat früher einmal Adrenalineinspritzungen bekommen).

28. III. 1912 Vormittag 11 Uhr.

Intravenöse Injektion eines Gemisches von 1 ccm 24stündiger Staphylococcus aureus Bouillon (alter stark pathogener und hämolytischer Stamm) und 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 3. (Das Gemisch war 2 Stunden im Brutschrank gestanden).

28. III. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 2430 g
Temperatur: 39,2 °
Hgb.: 50—55 %
Erythrocyten: 4376000
Leukocyten: 9900
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 9 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 85 %
Uebergangsformen: 4 %
100 %

Im mikroskopischen Präparate des Serum-Bazillengemisches fanden sich nur vereinzelte gequollene und schlecht färbbare Kokken.

29. III. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 2420 g
Temperatur: 39,1 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 5868000
Leukocyten: 9800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 31 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 55 %
Uebergangsformen: 12 %
100 %

30. III. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 2480 g
Temperatur: 38,5 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 4598000
Leukocyten: 8700
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 44 %
Große Lymphocyten: 4 %
Pseudo-Eosinophile: 45 %
Uebergangsformen: 7 %
100 %

1. IV. 1912 Nachmittag 5½ Uhr.
Gewicht: 2550 g
Temperatur: 39,0 °
Hgb.: 50 %
Erythrocyten: 4924000
Leukocyten: 8500
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 33 %
Große Lymphocyten: 4 %
Pseudo-Eosinophile: 47 %
Uebergangsformen: 16 %
100 %

3. IV. 1912 Nachmittag 3½ Uhr.
Gewicht: 2525 g
Temperatur: 38,9 °
Hgb.; 50 %
Erythrocyten: 4424000
Leukocyten: 7600
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 64 %
Große Lymphocyten: 3 %
Pseudo-Eosinophile: 26 %
Uebergangsformen: 5 %
Normoblasten: 2 %
100 %

11. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 2580 g
Temperatur: 38,5 °
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 5132000
Leukocyten: 6300
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 33 %
Große Lymphocyten: 3 %
Pseudo-Eosinophile: 60 %
Uebergangsformen: 4 %
100 %

Parallelversuch: Kaninchen Nr. 24.
Gewicht: 3070 g
Temperatur: 39,0 °
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 5092000
Leukocyten: 10800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 52 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 37 %
Uebergangsformen: 9 %
100 %

(Das Tier wurde ebenfalls früher mit Nebennierenextrakt vom Hunde injiziert).

31. III. 1912 Vormittag 11½ Uhr.
Intravenöse Injektion eines Gemisches von 1 ccm einer 5tägigen Staphylococcus aureus Bouillon (alter Stamm) und 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 3. Das Gemisch war 2 Stunden im Brutschrank gestanden).

31. III. 1912 Nachmittag 6½ Uhr.
Gewicht: 3100 g
Temperatur: 38,9 °
Hgb.: 60—65 %
Erythrocyten: 5904000
Leukocyten: 9600
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 25 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 68 %
Uebergangsformen: 6 %
100 %

1. IV. 1912 Nachmittag 6¼ Uhr.
Gewicht: 3100 g
Temperatur: 39,1 °
Hgb.: 55%
Erythrocyten: 5252000
Leukocyten: 6300

Blutbild: Kleine Lymphocyten: 48 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 47 %
Uebergangsformen: 4 %
100 %

2. IV. 1912 Nachmittag 6 Uhr.
Gewicht: 3170 g
Temperatur: 39,1 °
Hgb.: 60 %
Erythrocyten: 5138000
Leukocyten: 7000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 59 %
Große Lymphocyten: 3 %
Pseudo-Eosinophile: 33 %
Uebergangsformen: 5 %
100 %

3. IV. 1912 Nachmittag 6½ Uhr.
Gewicht: 3150 g
Temperatur: 39,1 °
Hgb.: 60 %
Erythrocyten: 5176000
Leukocyten: 6700
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 26 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 68 %
Uebergangsformen: 4 %
100 %

12. IV. 1912 Nachmittag 4 Uhr.
Gewicht 3160 g
Temperatur: 38,6 °
Hgb.: 55—60 %
Erythrocyten: 5136000
Leukocyten: 9900
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 35 %
Pseudo-Eosinophile: 54 %
Uebergangsformen: 11 %
100 %

17. IV. 1912 Vormittag 11 Uhr.
Gewicht: 3170 g
Temperatur: 38,7 °
Hgb.: 60—65 %
Erythrocyten: 5324000
Leukocyten: 10800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 40 %
Pseudo-Eosinophile: 56 %
Uebergangsformen: 4 %
100 %

III. Versuch.

Kaninchen Nr. 40.

Gewicht: 1840 g
Temperatur: 38,1 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 5088000
Leukocyten: 9800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 25 %
Pseudo-Eosinophile: 71 %
Uebergangsformen: 4 %
100 %

26. IV. 1912 Vormittag 11½ Uhr.

Intravenöse Injektion eines Gemisches von 1 ccm einer 24stündigen Staphylococcus aureus Bouillon (alter Stamm) und 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 25. (Das Gemisch war 2 Stunden im Brutschrank gestanden).

26. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.

Gewicht: 1800 g
Temperatur: 38,6 °
Hgb.: 50—55 %
Erythrocyten: 4624000
Leukocyten: 7300
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 19 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 79 %
Uebergangsformen: 1 %
100 %

27. IV. 1912 Nachmittag 3½ Uhr.

Gewicht: 1870 g
Temperatur: 39,1 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 4400000
Leukocyten: 4100
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 38 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 49 %
Uebergangsformen: 9 %
Normoblasten: 2 %
100 %

29. IV. 1912 Nachmittag 4½ Uhr.
Gewicht: 1735 g
Temperatur: 38,8°
Hgb.: 50 %
Erythrocyten: 4096000
Leukocyten: 6800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 25 %
Große Lymphocyten: 6 %
Pseudo-Eosinophile: 64 %
Uebergangsformen: 5 %
100 %

Das Tier lebte noch ungefähr 10 Wochen.

IV. Versuch.

Kaninchen Nr. 4.
Gewicht: 2380 g
Temperatur: 39,1°
Hgb.: 50 %
Erythrocyten: 4032000
Leukocythen: 5000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 60 %
Große Lymphocyten: 3 %
Pseudo-Eosinophile: 27 %
Uebergangsformen: 10 %
100 %

12. IV. 1912 Vormittag 11 Uhr.

Intravenöse Injektion von 1 ccm einer 24 stündigen Staphylococcus aureus Bouillon des alten Stammes.

12. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Intravenöse Injektion von 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 3.

13. IV. 1912 Vormittag 10 Uhr.
Gewicht: 2290 g
Temperatur: 40,3°
Hgb.: 40—45 %
Erythrocyten: 3612000
Leukocyten: 3900
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 56 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 37 %
Uebergangsformen: 6 %
Normoblasten: 1 %
100 %

14. IV. 1912 Vormittag 11 Uhr.

Gewicht: 2160 g
Temperatur: 40,4 °
Hgb.: 40—45 %
Erythrocyten: 3812000
Leukocyten: 3300
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 43 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 44 %
Normoblasten: 3 %
Uebergangsformen: 9 %
100 %

15. IV. 12 Vormittag 10½ Uhr.

Gewicht: 2100 g
Temperatur: 40,1 °
Hgb : 40 %
Erythrocyten: 3444000
Leukocyten: 2000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 38 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 44 %
Uebergangsformen: 14 %
Normoblasten: 2 %
100 %

16. IV. 1912 Vormittag 9½ Uhr.

Gewicht: 1970 g
Temperatur: 38,0 °
Hgb.: 40 %
Erythrocyten: 2980000
Leukocyten: 2500
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 36 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 45 %
Uebergangsformen: 14 %
Normoblasten: 2 %
Megaloblasten: 1 %
100 %

Das Tier ist in der Nacht vom 16. auf den 17. April verendet.

Obduktion: In der Milz, die vergrössert ist, befinden sich einzelne nekrotische Stellen. Sonst kein Befund.

V. Versuch.

Kaninchen Nr. 35.

Gewicht: 2560 g
Temperatur: 38,4 °
Hgb.: 50 %
Erythrocyten: 5720000
Leukocythen: 5600
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 26 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 68 %
Uebergangsformen: 6 %
100 %

22. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.

Intravenöse Injektion von 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 3 und 1 Minute darauf Injektion von 1 ccm einer 24 stündigen Staphylococcus aureus-Bouillon (alter Stamm).

23. IV. 1912 Vormittag 10½ Uhr.

Gewicht: 2445 g
Temperatur: 39,2 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 5332000
Leukocyten: 11800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 10 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 83 %
Uebergangsformen: 7 %
100 %

24. IV. 1912 Vormittag 10 Uhr.

Gewicht: 2300 g
Temperatur: 40,3 °
Hgb.: 50—55 %
Erythrocyten: 5380000
Leukocyten: 13100
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 6 %
Große Lymphocyten: 4 %
Pseudo-Eosinophile: 82 %
Uebergangsformen: 8 %
100 %

Das Tier hat Durchfälle.

25. IV. 1912 Vormittag 10 Uhr.

Gewicht: 2150 g
Temperatur: 40,7 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 5068000
Leukocyten: 5800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 6 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 88 %
Uebergangsformen: 6 %
100 %

Die Durchfälle halten an.

26. IV. 1912 Vormittag 11 Uhr.
Gewicht: 1940 g
Temperatur: 37,5 °
Hgb.: 60 %
Erythrocyten: 5432000
Leukocyten: 8400
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 5 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 88 %
Uebergangsformen: 5 %
Normoblasten: 2 %
100 %

Die Durchfälle haben nachgelassen.

29. IV. 1912 Vormittag 10½ Uhr.
Gewicht: 2025 g
Temperatur: 38,4 °
Hgb.: 50—55 %
Erythrocyten: 5108000
Leukocyten: 14300
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 3 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 91 %
Uebergangsformen: 5 %
100 %

Keine Durchfälle mehr.
Das Tier wurde 7 Wochen später getötet.
Der Obduktionsbefund ergab keine Abweichungen von den normalen Verhältnissen.

VI. Versuch.

Kaninchen Nr. 20.
Gewicht: 2850 g
Temperatur: 38,6 °
Hgb.: 60 %
Erythrocyten: 5728000
Leukocyten: 7400
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 53 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 38 %
Uebergangsformen: 8 %
100 %

24. IV. 1912 Vormittag 11 Uhr.

Intravenöse Injektion von 1 ccm einer 24stündigen Staphylococcus aureus-Bouillon (alter Stamm).

Nachmittag 5 Uhr.

Intravenöse Injektion von 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 25.

25. IV. 1912 Vormittag 11 Uhr.

Gewicht: 2690 g
Temperatur: 39,0 °
Hgb.: 60—65 %
Erythrocyten: 5376000
Leukocyten: 19300
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 49 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 46 %
Uebergangsformen: 5 %
100 %

26. IV. 1912 Vormittag 10½ Uhr.

Gewicht: 2580 g
Temperatur: 38,1 °
Hgb.: 55—60 %
Erythrocyten: 6624000
Leukocyten: 13200
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 22 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 67 %
Uebergangsformen: 9 %
100 %

27. IV. 1912 Vormittag 10½ Uhr.

Gewicht: 2570 g
Temperatur: 39,5 °
Hgb.: 60 %
Erythrocyten: 5512000
Leukocyten: 9900
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 41 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 53 %
Uebergangsformen: 5 %
100 %

29. IV. 1912 Vormittag 11½ Uhr.

Gewicht 2600 g
Temperatur: 39,7 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 5416000
Leukocyten: 18300
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 26 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 58 %
Uebergangsformen: 14 %
100 %

Das Tier lebt noch, ohne Gewichtsabnahme oder sonstige Krankheitserscheinungen aufzuweisen, — 8 Wochen nach der Injektion. —

VII. Versuch.

Kaninchen Nr. 29.

Gewicht: 2200 g
Temperatur: 38,8 °
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 4472000
Leukocyten: 10900
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 40 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 56 %
Uebergangsformen: 4 %
100 %

14. IV. 1912 Vormittag 11½ Uhr.
Intravenöse Injektion von 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 3.

15. IV. 1912 Vormittag 10½ Uhr.
Intravenöse Injektion von 0,5 ccm einer 48stündigen Staphylococcus aureus-Bouillon des alten Stammes.

15. IV. 1912 Nachmittag 7 Uhr.

Gewicht: 2370 g
Temperatur: 38,6 °
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 5060000
Leukocyten: 10500
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 13 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 86 %
Uebergangsformen: 1 %
100 %

16. IV. 1912 Nachmittag 4½ Uhr.

Gewicht: 2410 g
Temperatur: 38,9 °
Hgb.: 50 %
Erythrocyten: 4652000
Leukocyten: 15300
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 7 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 89 %
Uebergangsformen: 3 %
Normoblasten: 1 %
100 %

17. IV. 1912 Nachmittag 4½ Uhr.
Gewicht: 2240 g
Temperatur: 39,9°
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 4888000
Leukocyten: 14000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 15 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 57 %
Uebergangsformen: 24 %
Normoblasten: 3 %
100 %

18. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 2230 g
Temperatur: 39,4°
Hgb.: 50 %
Erythrocyten: 5840000
Leukocyten: 19800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 16 %
Große Lymphocyten: 4 %
Pseudo-Eosinophile: 57 %
Uebergangsformen: 23 %
100 %

19. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 2120 g
Temperatur: 39,6°
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 4348000
Leukocyten: 19000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 15 %
Große Lymphocyten: 1 %
Pseudo-Eosinophile: 72 %
Uebergangsformen: 12 %
100 %

21. IV. 1912 Nachmittag 6½ Uhr.
Gewicht: 1985 g
Temperatur: 39,5°
Hgb.: 55—60 %
Erythrocyten: 4796000
Leukocyten: 28200
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 12 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 65 %
Uebergangsformen: 19 %
Normoblasten: 4 %
100 %

23. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 1925 g
Temperatur: 38,7 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 4988000
Leukocyten: 20900
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 13 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 57 %
Uebergangsformen: 23 %
Normoblasten: 5 %
100 %

26. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 1910 g
Temperatur: 39,2 °
Hgb.: 55 %
Erythrocyten: 4016000
Leukocyten: 27600
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 25 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 56 %
Uebergangsformen: 12 %
Normoblasten: 5 %
100 %

Fast 10 Wochen nach der Einspritzung wird das Tier getötet. Die Obduktion wies absolut normale Organe auf.

Aus Gruppe II kann ich nur einen Versuch anführen. Es war von dem mit dem Filtrat immunisierten Tiere nicht mehr als 4 ccm Serum gewonnen worden, die gerade für 2 Versuche ausreichten. Leider missglückte der 2. Versuch. — Das Tier verendete kurz nach der Injektion, wahrscheinlich an Luftembolie.

VIII. Versuch.

Kaninchen Nr. 31.
Gewicht: 2375 g
Temperatur: 39,1 °
Hgb.: 65—70 %
Erythrocyten: 6492000
Leukocyten: 8500
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 31 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 66 %
Uebergangsformen: 1 %
100 %

11. IV. 1912 Nachmittag 1 Uhr.

Intravenöse Injektion eines Gemisches von 1 ccm Filtrat einer 24-stündigen Staphylococcus aureus-Bouillon alten Stammes und 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 17. (Das Gemisch war 2 Stunden im Brutschrank gestanden).

11. IV. 1912 Nachmittag 7 Uhr.
Gewicht: 2380 g
Temperatur: 39,7 °
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 6548000
Leukocyten: 5000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 18 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 81 %
Uebergangsformen: — %
Normoblasten: 1 %
100 %

12. IV. 1912 Nachmittag 6½ Uhr.
Gewicht: 2200 g
Temperatur: 39,3 °
Hgb.: 70 %
Erythrocyten: 5600000
Leukocyten: 7000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 11 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 83 %
Uebergangsformen: 4 %
100 %

13. IV. 1912 Nachmittag 5½ Uhr.
Gewicht: 2250 g
Temperatur: 38,8 °
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 4696000
Leukocyten: 5800
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 26 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 48 %
Uebergangsformen: 24 %
100 %

15. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht: 2270 g
Temperatur: 38,7 °
Hgb.: 55 60 %
Erythrocyten: 5508000
Leukocyten: 9100
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 48 %
Große Lymphocyten: 4 %
Pseudo-Eosinophile: 47 %
Uebergangsformen: 1 %
100 %

17. IV. 1912 Nachmittag 6 Uhr.
Gewicht: 2330 g
Temperatur: 39,0°
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 5928000
Leukocyten: 6600
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 51 %
Große Lymphocyten: 4 %
Pseudo-Eosinophile: 37 %
Uebergangsformen: 8 %
100 %

20. IV. 1912 Nachmittag 5 Uhr.
Gewicht 2240 g
Temperatur: 38,7°
Hgb.: 70 %
Erythrocyten: 6060000
Leukocyten: 15200
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 32 %
Große Lymphocyten: 2 %
Pseudo-Eosinophile: 57 %
Uebergangsformen: 9 %
100 %

27. IV. 1912 Nachmittag 4 Uhr.
Gewicht: 2470 g
Temperatur: 38,4°
Hgb.: 70 %
Erythrocyten: 6156000
Leukocyten: 10000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 49 %
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 44 %
Uebergangsformen: 7 %
100 %

Das Tier war noch nach 8 Wochen am Leben und zeigte einen ganz normalen Blutbefund.

Ich komme nun zu den Serumversuchen aus Gruppe III.

Versuch mit dem Alkoholextrakt aus Staphylococcus aureus (3. neuer Stamm) und dem Serum von Kaninchen Nr. 18, das durch wiederholte Injektionen gegen den Alkoholextrakt von Staphylococcus aureus immunisiert worden war.

Kaninchen Nr. 41.

Gewicht: 2100 g
Temperatur: 39,0°
Hgb.: 70 %
Erythrocyten: 6340000
Leukocyten: 8000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 30 %
Große Lymphocyten: 3 %
Pseudo-Eosinophile: 65 %
Uebergangsformen: 2 %
100 %

10. V. 1912 Vormittag 11 Uhr.

Intravenöse Injektion eines Gemisches von 3 ccm Alkoholextrakt mit 2 ccm Serum von Kaninchen Nr. 18.

Dieser Alkoholextrakt des neuen Staphylococcus aureus-Stammes (aus dem Blut gezüchteter Stamm) löst in Mengen von 0,3 ccm Hundeblutkörperchen vollständig auf, ebenso Menschenblut in Menge von 0,1 ccm. Er erwies sich somit als kräftig hämolytisch wirksam. Auch im Tierexperiment gelang es, diese stark hämolysierende Fähigkeit nachzuweisen. 0,5—1,0 ccm des Extraktes bewirkten in 2—4 Tagen eine fortschreitende Anämie, eine Verminderung der Erythrocyten um $2^1/_2-2^3/_4$ Millionen, ein Sinken des Hämoglobingehaltes von 70° auf 40 %—35 %. Die Leukocytenzahlen zeigten sich ebenfalls zunächst als vermindert, stiegen jedoch sehr bald wieder auf höhere Werte (12 -14000) an.

Der Mischungsversuch von Serum und Alkoholextrakt ergab nun folgende Zahlen.

Nach 6 Stunden:

Gewicht: 2100 g
Temperatur: 38,8°
Hgb.: 70 %
Erythrocyten: 6120000
Leukocyten: 8000
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 28 %
Große Lymphocyten: 0 %
Pseudo-Eosinophile: 71 %
Uebergangsformen: 1 %
100 %

Nach 24 Stunden:

Gewicht: 2000 g
Temperatur: 39,5°
Hgb.: 65 %
Erythrocyten: 5980000
Leukocyten: 7200

Das Blutbild zeigte nur eine geringgradige Reizung der pseudo-eosinophilen Zellen zu Ungunsten der kleinen Lymphocyten.

Nach 48 Stunden:
Gewicht: 1980 g
Temperatur: 39,0°
Hgb.: 70%
Erythrocyten: 6040000
Leukocyten: 6400
Das Blutbild ist unverändert.

Nach 4 Tagen:
Gewicht: 2000 g
Temperatur: 38,9°
Hgb.: 65%
Erythrocyten: 5820000
Leukocyten. 8200
Unverändertes Blutbild.

Nach 6 Tagen:
Fast der gleiche Befund wie vor 4 Tagen, nur ist die Erythrocytenzahl wieder auf etwa 6000000 angestiegen.

Nach 10 Tagen: 2400 g
Temperatur: 39,2°
Hgb.: 70%—75%
Erythrocyten: 6140000
Leukocyten: 7600
Blutbild: Kleine Lymphocyten: 35%
Große Lymphocyten: — %
Pseudo-Eosinophile: 61%
Uebergangsformen: 4%
100%

Ein weiterer Misch-Versuch (von Dr. Lüdke unternommen) ergab im wesentlichen dasselbe Resultat.

Auch wenn (nach Versuchen von Dr. Lüdke) nach der Injektion einer absolut hämolytisch wirksamen Dosis (24 28 Stunden später) ein Vielfaches des antihämolytischen Serums injiziert wurde, trat eine die Hämolyse aufhebende Wirkung deutlich zu Tage.

Somit dürfen wir schliessen, dass die stark hämolysierende und anämisierende Wirkung des Alkoholextraktes der Staphylococcen durch ein antihämolytisches Immunserum aufgehoben werden konnte und selbst nach dem ersten Auftreten der Krankheitssymptome die einsetzende Anämie durch größere Serumdosen im Fortschreiten behindert wurde.

Fassen wir nochmals kurz zusammen, welche Erfolge die Serumbehandlung der mit Staphylotoxin infizierten Tiere bezüglich Lebensdauer und Körpergewicht, Temperatur und Verhalten der Blutkörperchen gehabt hat, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen.

Schöne Erfolge zeigen die 3 Mischungsversuche aus Gruppe I, bei denen ein Gemisch von lebenden Staphylococcen mit dem dazu gehörigen Serum den Tieren injiziert wurde. Jedes Tier erhielt 1 ccm Bouillonkultur des stark virulenten Stammes, von der 0,3 ccm in kurzer Zeit tödlich wirkten, vermischt mit 2 ccm Serum eingespritzt. Das 1. Tier lebt noch nach 4 Wochen, nahm während der Untersuchungszeit von 14 Tagen an Körpergewicht zu und zeigte keine Temperatursteigerungen und keine Abnahme des Hgb.-Gehaltes. Auch die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten hielt sich mit geringen Schwankungen in normaler Höhe, im Blutbilde fanden sich einmal 2% Normoblasten.

Während der 2. Versuch im wesentlichen das gleiche Resultat wie der vorangehende ergab — weder Körpergewicht noch Temperatur, noch das Verhalten der Blutkörperchen wurde durch das Staphylococcengift irgendwie schädlich beeinflusst — war der 3. Versuch von weniger gutem Erfolg begleitet. Das Tier blieb zwar am Leben, nahm aber in der Zeit von 4 Tagen um 105 g ab und verlor ungefähr 1 Million rote Blutkörperchen. Der Hgb.-Gehalt dagegen blieb fast unverändert. Nach 24 Stunden machte sich eine geringfügige Leukopenie geltend, das Blutbild wies einmal 2% Normoblasten auf.

Von den Experimenten, bei denen Staphylococcen-Bouillon und Serum getrennt injiziert wurde, misslang das erste vollständig. Das Tier, dem vormittags das Gift und nach 6 Stunden das Serum eingespritzt wurde, ging unter den Zeichen einer fortschreitenden Anämie, verbunden mit hochgradiger Abmagerung innerhalb 5 Tagen zu Grunde.

Die übrigen Versuche dieser Art hatten günstige Ergebnisse.

Kaninchen Nr. 20, das ebenfalls 6 Stunden nach der Bouilloneinspritzung die Seruminjektion erhielt, nahm zwar anfangs an Gewicht ab und wies geringe Temperatursteigerungen auf, erholte sich aber wieder und zeigt nach 8 Wochen vollständig normale Verhältnisse. Die Zahl der Erythrocyten war nie wesentlich verringert, eben so wenig der Hgb.-Gehalt. Das Blutbild enthielt niemals pathologische Zellformen, die Leukocyten waren meist beträchtlich vermehrt. Die beiden Versuche, bei denen zuerst Serum und danach — das eine Mal gleich darauf, das andere Mal nach 24 Stunden — die Bouillonkultur injiziert wurde, waren ebenfalls von Erfolg begleitet.

Das 1. Tier lebte 7 Wochen und wurde dann getötet. Der Obduktionsbefund ergab keine Abweichung von den normalen Verhältnissen. Im Laufe einer Woche traten keinerlei Anzeichen einer Anämie zu Tage. Dagegen stellten sich starke Durchfälle ein, das Tier magerte ab, die Temperatur war an den ersten 3 Tagen nach der Einspritzung erhöht. Teilweise bestand Hyperleukocytose.

Das 2. Tier, dem 24 Stunden nach der Seruminjektion 0,5 ccm Bouillonkultur eingespritzt wurden, lebte noch etwa 10 Wochen und wurde dann gleichfalls getötet. Bei der Obduktion fanden sich vollständig normale Organe. Dass das Serum in diesem Falle die blutschädigende Wirkung der Staphylococcen nicht ganz paralysieren konnte, erhellt aus der Tatsache, dass sich bei dem Tiere die Symptome einer Anämie bemerkbar machten, aber nicht so sehr in der Abnahme der Erythrocyten als in der Verminderung des Hgb.-Gehaltes und in dem Auftreten von Normoblasten, die fast stets im Blutbilde vorhanden waren und zuletzt 3—5 % betrugen. Auffallend war auch der dauernd hohe Prozentsatz von Uebergangsformen im Blutbilde. Beträchtliche Hyperleukocytose war stets festzustellen, ebenso eine Gewichtsabnahme in der ersten Zeit.

Der Mischungsversuch aus Gruppe II, bei dem ein Gemisch von 1 ccm keimfreien Filtrats einer Staphylococcus-aureus-Bouillonkultur und 2 ccm des dazu gehörigen Serums injiziert wurden, darf als völlig gelungen bezeichnet werden.

Das Tier war noch nach 8 Wochen am Leben und zeigte einen vollständig normalen Blutbefund. Das Körpergewicht nahm anfangs etwas ab, stieg aber dann wieder bis zur alten Höhe an. Den gleichen Verlauf wie die Körpergewichtskurve, nahm die Kurve der Erythrocytenzahlen, die gleichfalls eine allmählich abfallende und dann wieder langsam ansteigende Bewegung zeigte. Der Hgb.-Gehalt hielt sich zwischen 60 % und 70 %, die Körperwärme war nie wesentlich erhöht. Im Blutbilde fanden sich einmal 1 % Normoblasten und einmal 24 % Uebergangsformen. Das Verhalten der Leukocyten war bis auf eine einmalige geringe Vermehrung normal.

Der getrennte Versuch ist leider, wie schon erwähnt, missglückt.

Nicht minder günstige Resultate wiesen die Versuche aus Gruppe III auf, bei denen der Alkoholextrakt von Staphylococcus aureus (3. neuer Stamm) und das entsprechende Serum injiziert wurden.

Der Mischungsversuch hatte folgendes Ergebnis: Das Tier blieb am Leben, magerte nicht ab und wurde nicht anämisch. Die Zahl der roten Blutkörperchen hielt sich mit geringfügigen Schwankungen in der Höhe von 6 Millionen, der Hgb.-Gehalt zwischen 65 % und 75 %. Die Leukocyten zeigten stets normale Werte, im Blutbild traten keine pathologischen Zellformen auf und die Temperatur stieg nicht an.

Ein weiterer Versuch (von Dr. Lüdke) ergab im wesentlichen das gleiche Resultat.

Auch bei getrennter Injektion von Staphylococcen-Alkoholextrakt und Serum liessen sich (nach Dr. Lüdke) Erfolge erzielen.

Aus den Ergebnissen der vorliegen Versuche dürfen wir den Schluss ziehen, dass die durch das Staphylococcengift im Tierorganismus hervorgerufenen Krankheitserscheinungen durch ein entsprechendes Immunserum bekämpft werden können. Es gelang in den meisten Fällen durch die Seruminjektionen die Tiere am Leben zu erhalten und das Auftreten einer allgemeinen Sepsis entweder ganz zu verhüten oder doch deren Symptome abzuschwächen. Die Tiere zeigten zum Teil keine, zum Teil nur geringe Gewichtsabnahme. Die Temperatur war selten erhöht, nur ab und zu traten leichte Steigerungen auf.

Die stark hämolysierende und anämisierende Wirkung des Staphylolysins konnte durch das Immunserum in einigen Fällen vollständig aufgehoben, in anderen merklich gehemmt werden.

Zum Schlusse gestatte ich mir, Herrn Privatdocent Dr. Lüdke für die Ueberweisung der Arbeit und die freundliche Unterstützung bei deren Ausführung meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Richard Lauer, bayerischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 26. Dezember 1886 zu Bamberg als Sohn des kgl. Bauamtsassessors Heinrich Lauer in Bamberg und wohne z. Zt. in Halberstadt.

Nach Besuch der Volksschulen in Speyer a. Rh. und Dillingen a. D., des Gymnasiums in Dillingen a. D. und Bamberg erwarb ich mir im Juli 1906 das Reifezeugnis am alten Gymnasium in Bamberg.

Hierauf besuchte ich die Universitäten Würzburg 5, München 3, Würzburg 2 Semester. Die ärztliche Prüfung habe ich an der Universität Würzburg am 27. Dezember 1911 abgelegt. Ich begann mein praktisches Jahr am 15. Januar 1912 an der medizinischen Klinik in Würzburg. Vom 1. Mai ab bin ich als Praktikant am Salvator-Krankenhause in Halberstadt tätig.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. Lüdke verfasst.

Halberstadt, den 10. Dezember 1912.

Richard Lauer.